ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LeukoScan

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Trousse pour la préparation du LeukoScan marqué au ^{99m}Tc.

Chaque flacon de 3 ml contient 0,31 mg de sulesomab (fragments d'anticorps monoclonaux antigranulocytes IMMU-MN3 Fab'-SH, comprenant principalement du Fab', mais contenant également du $F(ab')_2$ à 5 % de protéine totale et des fragments de chaînes H [lourde] et L [légère]), tamponné à un pH compris entre 5 et 7; 0,22 mg de chlorure stanneux; du chlorure de sodium; du tartrate de sodium et de potassium; de l'acétate de sodium; du saccharose et de l'argon.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le LeukoScan est indiqué pour la détermination scintigraphique de la localisation et l'étendue de l'infection/inflammation osseuse chez les patients suspectés d'être atteints d'ostéomyélite, y compris les patients ayant des ulcères du pied chez le diabétique.

Lorsque la scintigraphie osseuse est positive et que la scintigraphie par LeukoScan est négative, l'infection est peu probable.
Lorsque la scintigraphie osseuse est négative, la scintigraphie au LeukoScan ne sera que rarement positive et cela peut donc correspondre à une ostéomyélite aiguë débutante.

4.2 Posologie et mode d'administration

Après reconstitution du LeukoScan par 0,5 mL de solution de chlorure de sodium injectable isotonique, 1 mL de pertechnétate de sodium [^{99m}Tc] est ajouté.

La dose recommandée chez l'adulte est de 0,25 mg de fragments Fab' marqués par une activité de 900 ± 200 MBq de pertechnétate de technétium ^{99m}Tc (environ 1,2 mL). La solution marquée est administrée en injection intraveineuse. Le surplus de la préparation reconstituée sera jeté.

L'immunoscintigraphie, tant planaire que tomographique (TEMP), doit être réalisée entre une et huit heures après l'injection.

En cas d'administration répétée, voir section 4.4.7.

Les produits pour usage parentéral doivent faire l'objet d'un contrôle visuel avant l'administration pour détecter la présence éventuelle de macroparticules et une éventuelle changement décoloration. Dans ce cas, ne pas utiliser.

4.3 Contre-indications

Patients ayant une hypersensibilité ou une allergie connue aux protéines de souris.

Grossesse.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

4.4.1 Utilisation de produits radiopharmaceutiques

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par un personnel compétent dûment autorisé par les autorités compétentes pour l'utilisation et la manipulation des radionucléides.
Ce produit radiopharmaceutique ne peut être reçu, utilisé et administré que par des personnes autorisées, dans un environnement hospitalier autorisé. Sa réception, son stockage, son utilisation, son transport et son élimination sont soumis aux réglementations et/ou aux autorisations appropriées des organismes officiels locaux compétents.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés par l'utilisateur de façon à satisfaire à la fois aux exigences de sécurité en matière d'irradiation et de qualité pharmaceutiques. Les précautions particulières d'asepsie doivent être prises, conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (B.P.F.).

4.4.2 Préparation

Immédiatement avant utilisation, le contenu du flacon permet de reconstituer le produit non marqué pour obtenir LeukoScan [^{99m}Tc] . Le contenu du flacon ne peut pas être administré directement aux patients.

4.4.3 Protocole d'acquisition recommandé

Il n'y avait pas de différence essentielle dans la détection de la présence ou de l'absence de l'ostéomyélite entre la période de 1 à 2 heures et la période de 5 à 8 heures après l'injection. Cela suggère que l'image peut être acquise n'importe quand entre 1 et 8 heures après l'injection (à déterminer par le service de médecine nucléaire et le patient).

La scintigraphie planaire sous les différentes incidences à la visualisation correcte de la zone affectée doit être effectuée avec au moins 500 kcoups par image ou 10 minutes par incidence. Il est recommandé d'acquérir des images codées sur deux octets et/ou des images analogiques selon une matrice d'au moins 128 x 128.

La tomographie d'émission mono-photonique (TEMP) peut être également effectuée et peut aider à distinguer l'ostéomyélite de l'infection des tissus mous. Les paramètres recommandés pour cette TEMP sont les suivants : 60 projections en mode pas à pas sur 360° , 30 secondes par image selon une matrice 64 x 64. Le traitement des données doit comprendre la rétroprojection filtrée et la reconstruction en trois plans (transversal, frontal et sagittal).

4.4.4 Intérêt de la scintigraphie au LeukoScan®

Sur la base des essais cliniques contrôlés pratiqués avec le LeukoScan pour démontrer la sécurité et l'efficacité de ce produit dans la détermination de la présence de l'ostéomyélite et sa localisation sur un total de 175 patients examinés, le LeukoScan avait une sensibilité de 88,2%, une spécificité de 65,6% et une exactitude de 76.6 %, une valeur prédictive positive de 70.8% et une valeur prédictive négative de 85.5%.

Pour un sous-groupe de patients chez qui le LeukoScan a été directement comparé au test actuellement disponible de la scintigraphie aux leucocytes marqués à l'^{111}In (occasionnellement au ^{99m}Tc), le LeukoScan a montré une augmentation statistiquement satisfaisante de la sensibilité par rapport aux résultats de l'examen réalisé avec les leucocytes marqués (87,7% contre 72.6%, p = 0,003 par le Test McNemar), avec aucune baisse perceptible de spécificité comparé à l'examen réalisé avec les leucocytes marqués (67,1% contre 69,4%).

Les résultats cliniques indiquent que pour les différentes manifestations de l'ostéomyélite, le LeukoScan est capable de montrer des résultats différents. Le produit est plus sensible (93,9% contre 80,6%), mais moins spécifique (51,6% contre 72,9%) chez les patients atteints d'ulcères du pied diabétique que chez les patients ayant une ostéomyélite des os longs d'autres localisations. Il existe cependant une précision équivalente de diagnostic entre ces deux indications (77,5% contre 75,8%).

Cette différence s'explique en raison d'un tableau anatomo et physico-pathologique plus complexe de l'ostéomyélite dans le pied diabétique, rendant plus difficile la distinction entre l'infection de l'os et celle des tissus mous que dans d'autres manifestations de l'ostéomyélite des os longs.

Une évaluation de l'impact clinique potentiel du LeukoScan a montré que le LeukoScan pourrait changer la démarche clinique chez 50.2% ou améliorer l'efficacité thérapeutique dans 43,4% des 175 patients examinés chez qui l'on suspecte l'ostéomyélite. Chez 49,7% des patients, le LeukoScan a été considéré comme pouvant apporter un bénéfice clinique qui ne pouvait être obtenu par d'autres méthodes d'imagerie diagnostique, avec la possibilité que le diagnostic a pu être établi seulement par LeukoScan dans 70,3% des cas. Ces bénéfices étaient également accompagnés d'une réduction substantielle (85,4%) du nombre des patients nécessitant d'autres procédures d'imagerie diagnostique.

Le LeukoScan interagissant avec l'ACE (Antigène CarcinoEmbryonnaire), il faut tenir compte du fait qu'il peut présenter une interaction avec les tumeurs produisant de l'ACE.

4.4.5 Hypersensibilité

Des réactions anaphylactiques et d'autres réactions d'hypersensibilité peuvent survenir lorsque des protéines de souris sont administrées au patient. Des installations appropriées et un personnel formé à une réanimation cardio-pulmonaire doivent être immédiatement disponibles en cas de réaction secondaire.

4.4.6 Anticorps humains anti-souris (HAMA)

Des essais cliniques sur plus de 350 patients n'ont permis d'observer aucune induction d'anticorps humains anti-souris (HAMA) dans les fragments anticorps ni aucune augmentation du niveau de HAMA chez les patients avec des HAMA pré-existants

Les patients ayant précédemment reçu des produits à base d'anticorps monoclonaux de souris sont plus susceptibles de développer des HAMA. Chez les patients avec HAMA, la fréquence des réactions d'hypersensibilité peut être plus élevée et l'efficacité de la détection de l'infection s'en trouve alors réduite.

4.4.7 Administration répétée

Jusqu'à présent, les données sur la sécurité en cas d'administration répétée sont limitées. La répétition de l'administration ne doit être envisagée que chez les patients dont le sérum desquels il n'y a pas d'élévation des anticorps humains anti-souris (HAMA) avec le test réalisé. La dose totale d'irradiation reçue par le patient doit également être prise en compte.

Les HAMA doivent être déterminés avant de répéter l'administration de LeukoScan.

4.4.8 Patients de moins de 21 ans

Aucune étude n'a été effectuée sur les patients âgés de moins de 21 ans.

En conséquence, l'administration de LeukoScan chez les sujets jeunes ne doit avoir lieu qu'après l'évaluation des risques et bénéfices possibles pour chaque patient.

4.4.9 Anémie falciforme

Le LeukoScan n'a pas été utilisé pour diagnostiquer l'ostéomyélite chez les patients atteints d'anémie falciforme.

4.4.10 Hémoglobinurie nocturne paroxystique

Il n'est pas probable que le LeukoScan se lie aux leucocytes chez les patients atteints d'hémoglobinurie nocturne paroxystique.

4.4.11 Insuffisance rénale ou hépatique

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. Cependant, vu la faible dose de protéines administrées et la brève demi-vie du ^{99m}Tc, il n'est probablement pas nécessaire de modifier la posologie chez de tels patients.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude n'a été réalisée à ce sujet, mais aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée à ce jour, y compris chez les patients recevant des antibiotiques.

4.6 Utilisation au cours de la grossesse et l’allaitement

4.6.1 Femmes en âge de procréer

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer des produits radiopharmaceutiques chez la femme en âge de procréer, il faut se préoccuper d'une éventuelle grossesse. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Dans le doute, il est important que l'exposition aux rayonnements ionisants soit réduite au minimum et adaptée aux informations cliniques que l'on souhaite obtenir. D'autres techniques n'utilisant pas les rayonnements ionisants doivent alors être envisagées.

4.6.2 Grossesse

Une technique d'imagerie nucléaire utilisée chez une femme enceinte entraîne également une irradiation du foetus. Le LeukoScan est contre-indiqué pendant la grossesse. L'administration de 750 MBq de LeukoScan délivre une dose estimée à environ 4,1 mGy à l'embryon ou au foetus au stade initial.

4.6.3 Allaitement

Avant d'administrer un radiopharmaceutique à une femme en période d'allaitement, il est nécessaire d'envisager la possibilité de réaliser l'examen après la fin de l'allaitement ou bien de se demander si le choix du radiopharmaceutique est le plus approprié en se souvenant que le radionucléide passe dans le lait. Si l'administration ne peut être évitée, il faut interrompre l'allaitement et le lait jeté recueilli. L'allaitement peut être repris dès que la radioactivité présente dans le lait ne risque plus d'entraîner pour l'enfant une dose d'irradiation supérieure à 1 mSv. Etant donné la brève demi-vie du ^{99m}Tc (6 heures), on peut s'attendre à ce que la dose d'irradiation délivrée au foetus soit inférieure à 1 mSv, lorsque celui-ci est nourri par du lait

maternel 24 heures après administration du LeukoScan® [^{99m}Tc]. Le lait recueilli pendant cette période doit être jeté.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet connu à ce jour.

4.8 Effets indésirables

1. Les effets indésirables mineurs et régressant spontanément suivants ont été signalés : 1) éosinophilie, 2) urticaire facial

2. Des réductions statistiquement significatives de leucocytes 24 heures après l'injection, de 8,9 à 8,0 (x 10^3/mm^3) ont été observées dans les études contrôlées. Le retour aux valeurs d'avant l'injection était observé au bout de 10 jours. Au contraire, chez les patients non infectés, des augmentations passagères de leucocytes ont été observées 24 heures après l'administration de LeukoScan. Le taux d'éosinophiles a augmenté de 2,7% avant l'injection à 2,9% 24 heures après l'injection, et à 3,9% dix jours après, bien que ces augmentations soient statistiquement significatives, les auteurs des investigations ont jugé que ces augmentations n'avait pas de conséquence clinique pour chaque patient pris individuellement.

On ne sait pas si les changements survenus dans la mesure des leucocytes ou des éosinophiles, bien qu'insignifiants du point de vue clinique, sont dûs à un effet passager de la fonction des leucocytes. Si c'est le cas, aucune conclusion ne peut être tirée des résultats du laboratoire clinique sur le(s) mécanisme(s) sous-jacent(s) responsable(s). Toutefois, les tests de fonction granulocyte *in vitro* n'ont pas montré de changement significatif lors de l'addition d' IMMU-MN3-Fab'-SH.

In vitro, une présence positive de lymphocytes jusqu'à 2 à 6% a été montrée. L'effet sur la fonction lymphocytaire n'a pas été déterminé.

3. HAMA:

Aucune induction d'anti-corps humains anti-souris (HAMA) réagissant avec le fragment n'a été constatée chez les patients auxquels on a administré du LeukoScan.

4. Pour tout patient, l'exposition aux rayonnements ionisants doit être justifiée par le bénéfice attendu. La radioactivité administrée doit être telle que la dose de radiation absorbée qui en découle soit aussi faible que possible, en gardant à l'esprit la nécessité d'obtenir l'information diagnostique escomptée. L'exposition aux rayonnements ionisants peut induire des cancers ou le développement d'anomalies héréditaires. L’expérience actuelle montre que pour les examens diagnostiques de médecine nucléaire, la fréquence des effets indésirables est très faible en raison des faibles doses administrées.

   Pour la plupart des examens diagnostiques de médecine nucléaire, la dose absorbée (dose efficace/EDE) est inférieure à 20 mSv. Des doses plus élevées peuvent se justifier dans certaines circonstances cliniques.

4.9 Surdosage

La quantité maximum de LeukoScan [^{99m}Tc] pouvant être administrée en toute sécurité n'a pas été déterminée. Dans les essais cliniques, des doses simples de 1,0 mg de LeukoScan marquées avec 900 ± 200 MBq de ^{99m}Tc ont été administrées à 11 patients ayant divers types d'infections et aucun effet indésirable n'a été provoqué pour cette dose.

Dans l'hypothèse, improbable, d'un surdosage en radioactivité avec le LeukoScan [^{99m}Tc], on peut réduire la dose absorbée par le patient en augmentant l'apport oral ou intraveineux de liquides afin de favoriser l'excrétion du produit marqué.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: diagnostic radiopharmaceutique. Code ATC V04D.
Aux concentrations et aux activités utilisées pour les examens de diagnostic, le LeukoScan n'exerce aucun effet pharmacodynamique.

L'anti-corps (IMMU-MN3) reconnait une structure antigénique commune à une glycoprotéine de surface (NCA-90) de granulocytes et au marqueur tumoral qu'est l'antigène CarcinoEmbryonnaire (ACE).

Dans une étude non contrôlé d'un groupe unique de 53 patients atteints d'infections aiguës ou chroniques d'origine ou d'étendue inconnue, des doses de LeukoScan de 0,1 mg à 1,0 mg ont été étudiées. Il n'y eut aucun effet dose-réponse pour juger de l'efficacité (sensibilité ou spécificité) sur les doses d'anti-corps allant de 0,1 mg à 1,0 mg.
Des études *in vitro* ont révélé que le LeukoScan n'avait aucun effet sur l'augmentation ou la baisse du taux de granulocyte, mais la liaison du LeukoScan paraît plus importante sur les granulocytes activés que sur les granulocytes non activés.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des études pharmacocinétiques ont été effectuées après l'administration intraveineuse du produit. Une heure après l'injection, la concentration sanguine était de 34 % de sa valeur initiale, de 17 % cinq heures après et de 7 % au bout de 24 heures. La période de distribution à demi-vie était d'environ une heure et demie. Dans les 24 premières heures suivant l'administration, 41 % du produit marqué ont été excrétés dans l'urine.

5.3 Données de sécurité précliniques

Seules des études précliniques partielles ont été effectuées en utilisant le produit marqué ou non marqué. Ces études n'ont révélé aucun effet remarquable. Toutefois, aucune étude n'a évalué l'effet mutagène ou cancérogène, ni même d'effets potentiels sur l'activité de reproduction.

5.4 Dosimétrie

Pour ce produit, l'équivalent de dose efficace résultant d'une activité administrée de 750 MBq est de 7,7 mSv pour un individu de 70 kg.

Le technétium [^{99m}Tc] se désintègre avec émission d'un rayonnement gamma d'énergie de 140 keV et une demi-vie de 6 heures en technétium [^{99}Tc] qui peut être considéré comme quasi-stable.

L'estimation des doses d'irradiation d'un patient adulte moyen (70 kg) lors d'une administration par injection intraveineuse de LeukoScan marqué avec 750 MBq de technétium-99m sont fournies dans le tableau 1. Ces doses sont estimées en prenant en compte un intervalle de miction de deux heures. Les valeurs ont été calculées suivant la Medical Internal Radiation Dosimetry.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure stanneux, dihydraté
Acide acétique, glacial (dose minime)
Tartrate de sodium et de potassium, tétrahydraté
Saccharose
Chlorure de sodium
Acide chlorhydrique (dose minime)
Acétate de sodium, trihydraté
Argon

6.2 Incompatibilités

Aucune connue à ce jour.

6.3 Durée de conservation

La durée de stabilité de la trousse lyophilisée conservée entre 2° et 8°C est de 18 mois à partir de la date de fabrication.

Après reconstitution et marquage, le produit peut être conservé à température ambiante (entre 15° et 25° C) et doit être utilisé dans les quatre heures suivant sa préparation.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conservation de la trousse entre 2° et 8°C.

Tableau 1

Dosimétrie normale par organe chez un patient adulte moyen (70 kg) d'une dose de LeukoScan® marqué avec 750 MBq de Technetium-99m [dose estimée sur 13 sujets, 26 administrations] LeukoScan [^{99m}Tc]	
Organe	Dose moyenne µGy/MBq
Reins	44,9
Paroi vessie urinaire	21,5
Rate	15,7
Paroi cardiaque	11,8
Poumons	10,0
Foie	9,0
Surface osseuse	8,0
Glande surrénale	7,2
Moelle rouge	7,1
Pancréas	6,8
Thyroïde	6,7
Paroi vésicule biliaire	6,2
Utérus	5,9
Ovaires	4,9
Intestin grêle	4,8
Estomac	4,8
Paroi gros intestin supérieur	4,7
Paroi gros intestin inférieur	4,7
Thymus	4,5
Corps entier	4,2
Muscle	3,5
Testicules	3,0
Seins	2,8
Cerveau	2,4
Epiderme	2,1
Equivalent de dose effective*	10,3
Dose effective*	8,0
* L'équivalent de dose effective la dose effective sont en unités de µSv/MBq	

6.5 Nature et contenu de l'emballage

La trousse LeukoScan contient:

Un flacon de 0,31 mg de fragments d'anticorps monoclonaux LeukoScan lyophilisés.
Le flacon est en verre de type I, conforme aux spécifications.

Le flacon est fermé à l'aide d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle avec un sceau vert détachable d'un petit coup de doigt.

6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination (le cas écheant)

Lire attentivement toutes les instructions avant de commencer la préparation.

Toutes les étapes doivent être effectuées selon les règles d'asepsie et les précautions habituelles propres à la manipulation des radionucléides, conformément aux réglementations nationales en vigueur.

6.6.1 Préparation et contrôle de la qualité

6.6.1.1 Mode de préparation

1. Nettoyer le bouchon en caoutchouc de chaque flacon à l'alcool. Pour la reconstitution de la solution lyophilisée, injecter avec une seringue stérile 0,50 mL de solution saline dans le flacon de 3-mL de LeukoScan fermé.

2. Agiter en tournant le flacon durant environ 30 secondes pour une bonne dissolution.

3. Préparer au moins 1000 MBq de solution de pertechnétate de sodium [^{99m}Tc] fraîchement élué (dans les dernières 24 heures), de n'importe quel producteur commercial. En utilisant la solution saline, portez le volume final de solution éluée à 1.0 mL.

4. Ajoutez ce 1,0 mL dans le flacon fermé, agitez et laissez la réaction de marquage se dérouler pendant au moins cinq minutes. Le volume total dans le flacon est maintenant de 1,5 mL.

5. En vous basant sur l'activité mesurée à l'activimètre, retirer une quantité suffisante du produit pour obtenir l'activité désirée (750 à 1100 MBq de ^{99m}Tc, se reporter à la section Posologie et Administration). Le LeukoScan [^{99m}Tc] peut être utilisé au bout de cinq minutes et doit être utilisé au plus tard quatre heures après sa préparation. Le LeukoScan® [^{99m}Tc] peut être conservé à température ambiante après sa préparation.

6. Avant administration, la solution doit être contrôlée visuellement pour y déceler la présence de particules ou une éventuelle décoloration. Dans l'une ou l'autre de ces circonstances, le produit doit être jeté.

6.6.1.2 Contrôle de qualité

Après marquage de l'anticorps, diluer un échantillon de 10 µL avec 1,5 mL de solution saline. Déterminer la pureté radiochimique par chromatographie instantanée en couche mince sur support en fibres de verre imprégnées de gel de silice de 1 x 9 cm en utilisant comme solvant l'acétone. Lorsque le front du solvant est à moins de 1 cm de l'extrémité de la bande, la retirer, la couper en deux parties égales et placer chaque moitié dans un tube de verre. Compter chacun des tubes dans un compteur à scintillation, un activimètre ou encore à l'aide d'un lecteur de radiochromatogrammes. Calculer le pourcentage de technétium libre comme suit :

$$\% \text{ de technétium libre} = \frac{\text{Activité dans la partie supérieure de la bande X 100}}{\text{Activité totale}}$$

Le produit marqué ne doit pas contenir plus de 10 % de technétium libre.

6.6.2 Mise au rebut

Après usage, le récipient doit être jeté comme déchet radioactif.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Immunomedics B.V.
Westerduinweg 3, 1755 ZG Petten, Pays-Bas

8. NUMERO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

ANNEXE II
TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS ET DE L'IMPORTATION
ET CONDITIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

A. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE FABRICATION

Fabricant responsable de l’importation et de la libération des lots dans l’Espace Economique Européen
Mallinckrodt Medical B.V.
Westerduinweg 3
1755 ZG Petten
Pays-Bas

Autorisation de fabrication délivrée le 12 novembre 1991, par le Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur, Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk, Pays-Bas.

B. CONDITIONS ET RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D’UTILISATION

Médicament soumis à préscription médicale restreinte non-renouvelable

ANNEXE III
ETIQUETTAGE ET NOTICE

A. ETIQUETTAGE

Etiquette de l'emballage

LeukoScan
sulesomab
Trousse pour la préparation du sulesomab ^{99m}Tc
Pour injection par voie intraveineuse

CONTENU DE L'EMBALLAGE
1 flacon poudre de sulesomab pour injection.
Chaque flacon contient 0,31 mg de sulesomab, tamponné entre pH 5 et 7; 0,22 mg du chlorure stanneux; du chlorure de sodium; du tartrate de potassium et de sodium; de l'acétate de sodium; du saccharose et de l'argon.

Conserver à 2-8 C
Ne pas congeler.

Lot No. xxx
Date de péremption 00/00/00
N AMM. xxxx

Médicament soumis à prescription médicale

Ne pas laisser à la portée des enfants

Après usage, éliminer comme déchets radioactifs, conformément à la législation locale en vigueur.

Immunomedics B.V.
Westerduinweg 3
1755 ZG Petten
Pays-Bas

Etiquette de flacon

LeukoScan, sulesomab
Contient 0,31 mg de sulesomab lyophilisé; 0,22 mg de chlorure stanneux et stabilisants.

Pour usage intraveineux seulement.

Réhydrater avec pertechnétate de sodium ^{99m}Tc stérile, non pyrogène

Conserver à 2-8° C
Ne pas congeler

Lot N^{o} xxxx
Date de péremption 00/00/00
N AMM. xxxx

IMMUNOMEDICS, B.V.
Westerduinweg 3
1755 ZG Petten
Pays-Bas

B. NOTICE

NOTICE POUR L'UTILISATEUR

Veuillez lire cette notice attentivement. Elle ne contient pas toutes les informations que vous pourriez avoir à connaître, veuillez donc consulter le résumé des caractéristiques du produit ou vous adresser à votre médecin ou votre infirmière si vous avez des questions. Cette notice ne s'applique qu'au LeukoScan.

DENOMINATION

LeukoScan est l'appellation commerciale de votre produit radiopharmaceutique. Il est également appelé sulesomab.

COMPOSITION : QUE CONTIENT VOTRE MEDICAMENT?

Chaque flacon en verre de 3 mL contient 0,31 mg de sulesomab, tamponné à un pH entre 5 et 7; 0,22 mg de chlorure stanneux; du chlorure de sodium, du tartrate de sodium et de potassium; de l'acétate de sodium; du saccharose et de l'argon.

Un anticorps est une substance naturelle qui est produite par l'organisme et se lie aux substances étrangères pour mieux les éliminer de votre corps. Vous produisez de nombreux types différents d'anticorps. Le sulesomab LeukoScan est un type spécial d'anticorps qui se lie à la surface de certains types de cellules sanguines appelées leucocytes. Il est produit chez les souris et purifié de manière à pouvoir être utilisé chez l'homme. Lorsqu'il est combiné au technétium, isotope radioactif, puis injecté, il reconnaît une accumulation anormale de globules blancs et s'y fixe. Ceci aide votre médecin à établir un diagnostic et à évaluer l'étendue de votre maladie. Pour ce faire, le médecin utilise une caméra spéciale qui révèle les zones de fixation de radioactivité.

FORME PHARMACEUTIQUE : ASPECT DU PRODUIT LeukoScan

Poudre pour injection.

CLASSE THERAPEUTIQUE : COMMENT FONCTIONNE LE LeukoScan?

Le LeukoScan sert à détecter dans l'organisme la présence d'infection dans les os longs. Peu de temps après son marquage par le technétium, isotope radioactif, le LeukoScan sera injecté dans une de vos veines. Une à huit heures plus tard, vous serez placé sur une table d'examen et des images seront prises à l'aide d'une caméra nucléaire standard pour localiser les infections.

NOM ET ADRESSE DU FABRICANT ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Immunomedics, B.V.
Westerduinweg 3
1755 ZG Petten
Pays-Bas

Fabricant responsable de l'importation dans l'Union Européenne

Mallinckrodt Medical B.V.
Westerduinweg 3
1755 ZG Petten
Pays-Bas

INDICATIONS : QUAND UTILISER LE LeukoScan?

Le LeukoScan est un fragment d'anticorps qui est lié à une substance radioactive connue sous le nom de technétium. Le LeukoScan est utilisé chez les patients suspectés d'être atteints de l'infection osseuse appelée ostéomyélite. L'anticorps est capable de se lier à la surface de globules blancs qui s'infiltrent dans la zone infectée.

Lorsque l'anticorps radioactif se lie au globule blanc, votre médecin peut alors localiser l'infection en ayant recours à une caméra spéciale qui révèle des zones de radioactivité. Le médecin peut également évaluer l'étendue de la maladie. Ceci aidera votre médecin à déterminer s'il y a infection dans l'os et le type de traitement à utiliser.

CONTRE-INDICATIONS : QUAND NE PAS UTILISER LE LeukoScan?

Si vous savez que vous êtes allergique à une protéine de souris, parlez-en à votre médecin. Dans ce cas, le LeukoScan ne doit pas vous être administré à moins que votre médecin ne prenne certaines précautions et soit d'avis que le bienfait éventuel dépasse le risque encouru. Le LeukoScan ne doit pas vous être injecté si vous êtes enceinte.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION

Aucune interaction n'a été décrite à ce jour.

MISES EN GARDE : CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR AVANT QUE LE LeukoScan VOUS

Une forte réaction allergique peut survenir après l'injection du LeukoScan. Par conséquent, votre médecin doit vous surveiller attentivement pendant une brève période de temps suivant l'administration du produit.

Si vous avez déjà reçu du LeukoScan ou un autre produit à base d'anticorps de souris, votre médecin doit prélever un échantillon de votre sang pour l'analyser, afin de s'assurer que vous n'avez pas développé d'allergie à ce produit.

Si vous allaitez, vous devez interrompre votre allaitement pendant au moins 24 heures après avoir reçu le LeukoScan.

Si la solution préparée de LeukoScan est décolorée ou contient des particules, elle ne doit pas être utilisée.

POSOLOGIE : QUANTITE DE PRODUIT ADMINISTRE?

Vous recevrez une seule dose d'environ 0,25 mg de LeukoScan. Cette dose contiendra du technétium, isotope radioactif, dans une quantité variant entre 750 et 1100 MBq.

MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION : COMMENT LE PRODUIT VOUS EST-IL INJECTE?

Votre médecin préparera le LeukoScan et le technétium, isotope radioactif, dans un volume de 1,5 mL. 0,25 mg de LeukoScan est marqué à l'aide de 750 à 1100 MBq de technétium.

Cette substance sera ensuite injectée dans une de vos veines. Cette dose de radioactivité est sans danger et aura disparu de l'organisme au bout de 24 heures environ.

FREQUENCE D'ADMINISTRATION : COMBIEN DE FOIS LE LeukoScan VOUS SERA-T-IL ADMINISTRE?

Le LeukoScan est préparé pour une injection unique. Si votre médecin décide de répéter l'administration après quelques semaines ou quelques mois, une analyse de sang doit d'abord être effectuée pour s'assurer que vous n'avez pas développé une allergie au LeukoScan.

EFFETS INDESIRABLES

Certains effets secondaires, bien que rares, ont été signalés. Il s'agit d'une petite augmentation du nombre de certains globules blancs appelés éosinophiles (mais sans aucun symptôme apparent) et une éruption. Si l'un de ces effets survient ou tout autre effet non désiré après avoir reçu ce médicament, parlez-en à votre médecin.

SURDOSAGE

La quantité maximale de LeukoScan pouvant être administrée n'a pas été déterminée. Certains patients ont reçu quatre fois la dose qui va vous être administrée sans manifestation d'effet contraire.

Dans l'hypothèse, improbable, d'un surdosage en radioactivité avec le LeukoScan, on peut réduire la dose absorbée par le patient en augmentant l'apport oral ou intraveineux de liquides afin de favoriser l'excrétion du produit marqué.

DUREE DE CONSERVATION : COMBIEN DE TEMPS LE LeukoScan PEUT-IL ETRE CONSERVE ET COMMENT ?

Le LeukoScan est conservé par le service de médecine nucléaire dans un réfrigérateur et donné à votre médecin lorsqu'il en a besoin. L'hôpital peut garder ce médicament pendant une période de 18 mois à 2°-8° C après sa fabrication. La date de péremption est mentionnée sur le flacon. Le produit ne doit pas être utilisé au-delà de cette date.

Après reconstitution et marquage, le produit doit être conservé à température ambiante (entre 15° et 25° C) et utilisé dans les quatre heures qui suivent sa reconstitution.

MODE D'EMPLOI, INSTRUCTIONS CONCERNANT LA MANIPULATION

Lire attentivement toutes les instructions avant de commencer la préparation.

Toutes les étapes doivent être effectuées selon les règles d'asepsie et les précautions d'usage propres à la manipulation des radionucléides.

Utilisation de produits radiopharmaceutiques

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par un personnel compétent dûment autorisé par les autorités compétentes pour l'utilisation et la manipulation des radionucléides.

Ce produit radiopharmaceutique ne peut être reçu, utilisé et administré que par des personnes autorisées, dans un environnement hospitalier autorisé. Sa réception, son stockage, son utilisation, son transport et son élimination sont soumis aux réglementations et/ou aux autorisations appropriées des organismes locaux compétents.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés par l'utilisateur de façon à satisfaire à la fois aux exigences de sécurité et de qualité pharmaceutiques. Les précautions particulières d'asepsie doivent être prises, conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques (B.P.F.).

Après usage, le récipient doit être jeté comme déchet radioactif.

MODE DE PREPARATION ET CONTROLE DE LA QUALITE

Mode de Préparation

1. Nettoyer le bouchon en caoutchouc de chaque flacon à l'alcool. Pour la reconstitution de la solution lyophilisée, injecter avec une seringue stérile 0,50 mL de solution saline dans le flacon de 3-mL de LeukoScan fermé.

2. Agiter en tournant le flacon durant environ 30 secondes pour une bonne dissolution.

3. Préparer au moins 1000 MBq de solution de pertechnétate de sodium [^{99m}Tc] fraîchement élué (dans les dernières 24 heures), de n'importe quel producteur commercial. En utilisant la solution saline, portez le volume final de solution éluée à 1.0 mL.

4. Ajoutez ce 1,0 mL dans le flacon fermé, agitez et laissez la réaction de marquage se dérouler pendant au moins cinq minutes. Le volume total dans le flacon est maintenant de 1,5 mL.

5. En vous basant sur l'activité mesurée à l'activimètre, retirer une quantité suffisante du produit pour obtenir l'activité désirée (750 à 1100 MBq de ^{99m}Tc, se reporter à la section Posologie et Administration). Le LeukoScan [^{99m}Tc] peut être utilisé au bout de cinq minutes et doit être utilisé au plus tard quatre heures après sa préparation. le LeukoScan [^{99m}Tc] peut être conservé à température ambiante après sa préparation.

6. Avant administration, la solution doit être contrôlée visuellement pour y déceler la présence de particules ou un éventuel changement de coloration. Dans l'une ou l'autre de ces circonstances, le produit doit être jeté.

6.6.1.2 Contrôle de qualité

Après marquage de l'anticorps, diluer un échantillon de 10 µL avec 1,5 mL de solution saline. Déterminer la pureté radiochimique par chromatographie en couche mince sur support en fibres de verre imprégnées de gel de silice de 1 x 9 cm en utilisant comme solvant l'acétone. Lorsque le front du solvant est à moins de 1 cm de l'extrémité de la bande, la retirer, la couper en deux parties égales et placer chaque moitié dans un tube de verre. Compter chacun des tubes dans un compteur à scintillation, un activimètre ou encore à l'aide d'un lecteur de radiochromatogrammes. Calculer le pourcentage de technétium libre comme suit :

$$\text{\% de technétium libre} = \frac{\text{Activité dans la partie supérieure de la bande X 100}}{\text{Activité totale}}$$

Le produit marqué ne doit pas contenir plus de 10 % de technétium libre.

DATE DE DERNIERE REVISION DE LA NOTICE :